МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАРВЕДИЛОЛ

Регистрационный номер: ЛП-002787
Торговое наименование: КАРВЕДИЛОЛ
Международное непатентованное наименование: карведилол
Лекарственная форма: таблетки
Состав:
***1 таблетка 6,25 мг содержит*:**
Действующее вещество: карведилол – 6,25 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный.
***1 таблетка 12,5 мг содержит*:**
Действующее вещество: карведилол – 12,5 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный.
***1 таблетка 25 мг содержит*:**
Действующее вещество: карведилол – 25 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный.

ОПИСАНИЕ

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Допускается наличие легкой мраморности.
Таблетки 6,25 мг – круглые, двояковыпуклые, с риской.
Таблетки 12,5 мг – круглые, плоскоцилиндрические, без риски, с фаской.
Таблетки 25 мг – круглые, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Альфа- и бета-адреноблокатор.
Код АТХ: C07AG02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ФАРМАКОДИНАМИКА

Карведилол – блокатор α_1-, β_1- и β_2-адренорецепторов, оказывает органопротективный эффект, является антиоксидантом, устраняющим свободные кислородные радикалы, обладает антипролиферативным действием в отношении гладкомышечных клеток стенок сосудов. Карведилол представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми альфа-адреноблокирующими и антиоксидантными свойствами. Бета-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-) стереоизомером.

Карведилол не имеет внутренней симпатомиметической активности и, подобно пропранололу, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Блокируя бета-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости (характерная для селективных альфа-адреноблокаторов) возникает редко.

Селективно блокируя альфа1-адренорецепторы, карведилол снижает общее периферическое сосудистое сопротивление.

Карведилол не оказывает неблагоприятного влияния на липидный профиль, сохраняя нормальное соотношение липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП).

Эффективность

Артериальная гипертензия

У пациентов с артериальной гипертензией карведилол снижает артериальное давление (АД) за счет сочетанной блокады бета- и альфа1-адренорецепторов. Не все ограничения, относящиеся к традиционным бета-адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдается при приеме неселективных бета-адреноблокаторов.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) несколько уменьшается. Почечный кровоток и функция почек у пациентов с артериальной гипертензией сохраняются. Показано, что карведилол не изменяет ударный объем крови и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление; не нарушает кровоснабжение органов и периферический кровоток, в том числе в скелетной мускулатуре, предплечьях, нижних конечностях, кожных покровах, головном мозге и сонной артерии. Похолодание конечностей и повышенная утомляемость во время физической нагрузки отмечаются редко. Антигипертензивный эффект карведилола при артериальной гипертензии сохраняется в течение длительного времени.

Нарушение функции почек

Карведилол является эффективным средством для лечения пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией, в том числе пациентов с хронической почечной недостаточностью, а также пациентов, находящихся на гемодиализе или перенесших пересадку почки. Карведилол вызывает постепенное снижение АД как в день проведения диализа, так и в дни без диализа, причем его антигипертензивный эффект сопоставим с таковым у пациентов с нормальной функцией почек.

На основании результатов, полученных в сравнительных исследованиях у пациентов, находящихся на гемодиализе, сделан вывод о том, что карведилол является более эффективным и обладает лучшей переносимостью по сравнению с блокаторами «медленных» кальциевых каналов.

Карведилол сокращает заболеваемость и смертность среди пациентов с кардиомиопатией, находящихся на диализе. Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, включающих значительное количество пациентов (>4000) с хронической болезнью почек, подтвердил тот факт, что лечение карведилолом пациентов с дисфункцией левого желудочка с или без симптоматики сердечной недостаточности уменьшает показатель смертности и количество явлений, обусловленных сердечной недостаточностью.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ишемической болезнью сердца карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие (увеличение общей продолжительности физической нагрузки, времени до развития депрессии сегмента ST глубиной 1 мм и времени до возникновения приступа стенокардии), сохраняющиеся при длительной терапии. Карведилол достоверно снижает потребность миокарда в кислороде и активность симпатоадреналовой системы. Также уменьшает преднагрузку (давление заклинивания в легочной артерии и легочное капиллярное давление) и постнагрузку (общее периферическое сосудистое сопротивление).

Хроническая сердечная недостаточность

Карведилол снижает показатель смертности и уменьшает число госпитализаций, уменьшает симптоматику и улучшает функцию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Эффекты карведилола являются дозозависимыми.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь карведилол быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1,5 часа (T_{max}) после приема карведилола и составляет 21 мг/л. Величина C_{max} является линейной и дозозависимой. При приеме внутрь карведилол подвергается пресистемному метаболизму, в результате которого его абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола составляет около 25 %. Карведилол является рацематом, S стереоизомер метаболизируется быстрее, чем R стереоизомер, абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 15 % и 31 %, соответственно. Максимальная концентрация в плазме крови R стереоизомера карведилола приблизительно в 2 раза выше, чем S стереоизомера.

Исследования in vitro показали, что карведилол является субстратом белка-переносчика, выполняющего роль насоса в просвете кишечника, гликопротеина Р. Результаты исследования in vivo у здоровых добровольцев также подтвердили роль гликопротеина Р в распределении карведилола.

Распределение

Карведилол обладает высокой липофильностью, с белками плазмы крови связывается около 95 % карведилола. Его объем распределения составляет от 1,5 л/кг до 2 л/кг.

Метаболизм

Карведилол подвергается биотрансформации в печени путем окисления и конъюгации с образованием ряда метаболитов, которые выводятся с желчью. Показано существование кишечно-печеночной циркуляции исходного вещества.

В результате деметилирования и гидроксилирования фенольного кольца образуются 3 метаболита (их концентрации в 10 раз ниже, чем концентрация исходного вещества) с бета-адреноблокирующей активностью (у 4'-гидроксифенольного метаболита она примерно в 13 раз сильнее, чем у самого карведилола). 3 активных метаболита обладают менее выраженными вазодилатирующими свойствами, чем карведилол. 2 из гидроксикарбазольных метаболитов карведилола являются чрезвычайно мощными антиоксидантами, причем их активность в этом отношении в 30-80 раз превышает таковую у карведилола.

Исследования фармакокинетики карведилола у человека показали, что метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. Результаты исследований in vitro также показали, что в процесс окисления и гидроксилирования могут быть вовлечены различные изоферменты цитохрома Р450, включая изоферменты CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 и CYP1A2. Исследования у здоровых добровольцев и пациентов продемонстрировали, что R стереоизомер в большей степени метаболизируется с помощью изофермента CYP2D6, а S стереоизомер - в основном с помощью изоферментов CYP2D6 и CYP2C9.

Генетический полиморфизм

Результаты исследований фармакокинетики карведилола у человека показали, что изофермент CYP2D6 играет значительную роль в метаболизме R и S стереоизомеров карведилола. Концентрации R и S стереоизомеров в плазме крови увеличиваются у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. В отличие от прочих исследований, результаты популяционных фармакокинетических исследований подтвердили значение генотипа изофермента CYP2D6 в процессе фармакокинетики R и S стереоизомеров карведилола.

Таким образом, был сделан вывод о том, что генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 обладает определенной клинической значимостью.

Выведение

После однократного перорального применения в дозе 50 мг около 60 % карведилола секретируется с желчью и выводится через кишечник в течение 11 дней в форме метаболитов.

Около 16 % выводится почками в виде карведилола или его метаболитов. Выведение почками неизмененного карведилола составляет менее 2 %. Плазменный клиренс карведилола достигает приблизительно 600 мл/мин, период полувыведения составляет около 2,5 часов.

После приема внутрь общий клиренс S стереоизомера карведилола был приблизительно в 2 раза больше, чем R стереоизомера.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), период полувыведения и максимальные плазменные концентрации не изменяются. Почечное выведение неизмененного препарата у пациентов с почечной недостаточностью уменьшается, однако изменения фармакокинетических параметров при этом выражены незначительно.

В ходе проведения диализа карведилол не выводится, поскольку не проходит через диализную мембрану, вероятно, благодаря тому, что сильно связывается с белками плазмы крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клинически манифестным нарушением функции печени (см. раздел «ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ»). Исследование фармакокинетики у пациентов с циррозом печени показало увеличение экспозиции (значение AUC) карведилола у пациентов с нарушением функции печени в 6,8 раз по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с сердечной недостаточностью

В исследовании у 24 японских пациентов с сердечной недостаточностью клиренс R и S стереоизомеров карведилола был значительно ниже по сравнению с ранее наблюдавшимся клиренсом у здоровых добровольцев. Данные результаты свидетельствуют о том, что фармакокинетика R и S стереоизомеров карведилола при сердечной недостаточности значительно изменяется.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Возраст не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику карведилола у пациентов с артериальной гипертензией.

Дети

Клиренс, скорректированный по весу, у детей значительно выше по сравнению с взрослой популяцией пациентов.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией карведилол не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_1) или дозу гипогликемических средств для приема внутрь.

В некоторых клинических исследованиях было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа карведилол не вызывает снижения толерантности к глюкозе.

У пациентов с артериальной гипертензией, имевших инсулинорезистентность (синдром X), но без сопутствующего сахарного диабета, карведилол улучшает чувствительность к инсулину. Аналогичные результаты были получены у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия

Эссенциальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов или диуретиками).

Ишемическая болезнь сердца (в том числе у пациентов с нестабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда).

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение стабильной и симптоматической легкой, умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (II-IV функционального класса по классификации NYHA) ишемического или неишемического генеза в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиками, с или без сердечных гликозидов (стандартная терапия), при отсутствии противопоказаний.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к карведилолу или любому компоненту препарата.
Острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропных средств.
Клинически значимое нарушение функции печени.
Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены).
Атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма).
Выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин).
Синдром слабости синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду).
Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.).
Кардиогенный шок.
Анамнестические указания на бронхоспазм и бронхиальную астму.
Непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
Феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применяют препарат при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), депрессии, миастении, гипогликемии, атриовентрикулярной блокаде I степени, тиреотоксикозе, при обширных хирургических вмешательствах и проведении общей анестезии, стенокардии Принцметала, сахарном диабете (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»), окклюзионных заболеваниях периферических сосудов, при подозрении на феохромоцитому, почечной недостаточности (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»), псориазе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Исследования на животных выявили наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может привести к внутриутробной гибели плода и преждевременным родам. Кроме того, у плода и новорожденного могут возникать нежелательные реакции (в частности, гипогликемия и брадикардия, осложнения со стороны сердца и легких). Исследования на животных не выявили у карведилола тератогенного эффекта. Достаточного опыта применения препарата у беременных нет. Карведилол противопоказан при беременности, за исключением случаев, когда возможные преимущества его применения у женщин превышают потенциальный риск для плода.

В результате исследований было установлено, что у крыс карведилол и/или его метаболиты проникают в молоко лактирующих животных. В настоящий момент не установлено, проникает ли карведилол в грудное молоко у человека. Однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. Таким образом, при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

Эссенциальная гипертензия

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня проведения терапии, затем по 25 мг 1 раз в сутки. При необходимости в дальнейшем дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до максимальной рекомендованной дозы 50 мг 1 раз в сутки (или разделенной на 2 приема).

Ишемическая болезнь сердца

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг 2 раза в сутки. При необходимости впоследствии дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до максимальной суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, необходимо тщательное наблюдение врача. У пациентов, получающих сердечные гликозиды, диуретики и ингибиторы АПФ, следует скорректировать их дозы до начала лечения препаратом. Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалами не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12.5 мг 2 раза в сутки, потом до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной дозы, которая хорошо переносится пациентом. Рекомендованная максимальная доза – 25 мг 2 раза в сутки для всех пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и для пациентов с легкой и умеренной степенью хронической сердечной недостаточности с массой тела пациента менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью и массой тела более 85 кг – рекомендованная максимальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Перед каждым увеличением дозы врач должен осмотреть пациента для выявления возможного нарастания симптомов хронической сердечной недостаточности или вазодилатации. При транзиторном нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности или задержке жидкости в организме следует увеличить дозу диуретиков, хотя иногда приходится уменьшить дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ или временно отменить его.

Симптомы вазодилатации можно устранить уменьшением дозы диуретиков. Если симптомы сохраняются, можно снизить дозу ингибитора АПФ (если пациент его принимает), а затем при необходимости – дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ. В такой ситуации дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся хронической сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение препаратом КАРВЕДИЛОЛ прерывают более чем на 1 неделю, то его назначение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Если лечение препаратом КАРВЕДИЛОЛ прерывают более чем на 2 недели, то его назначение следует возобновлять в дозе 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 мг) 2 раза в сутки, затем подбирают дозу в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Существующие данные по фармакокинетике у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) позволяют полагать, что пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ не требуется (см. раздел «ФАРМАКОКИНЕТИКА», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Нарушение функции печени

Препарат КАРВЕДИЛОЛ противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени (см. раздел «ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ»).

Дети

Безопасность и эффективность применения карведилола у детей и подростков (<18 лет) не установлены (см. раздел «ФАРМАКОКИНЕТИКА», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Пациенты пожилого возраста

Данные, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация MedDRA: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000).

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении карведилола.

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований.

Система Орган Класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции	Пневмония	Часто
	Бронхит	Часто
	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Инфекции мочевых путей	Часто
Со стороны опорно-двигательной системы	Боли в конечностях	Часто
Со стороны кожи и ее придатков	Кожные реакции (в том числе кожная сыпь, дерматит, крапивница, кожный зуд, поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая)	Нечасто
Со стороны дыхательной системы	Одышка	Часто
	Отек легких	Часто
	Бронхоспазм у предрасположенных пациентов	Часто
	Заложенность носа	Редко
Со стороны центральной нервной системы	Головокружение	Очень часто
	Головная боль	Очень часто
	Синкопальные, пресинкопальные состояния	Часто
	Парестезия	Нечасто
Со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто
	Уменьшение слезоотделения	Часто
	Раздражение глаз	Часто
Нарушения психики	Депрессия, подавленное настроение	Часто
	Нарушения сна	Нечасто
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Сердечная недостаточность	Очень часто
	Брадикардия	Часто
	Гиперволемия	Часто

	Задержка жидкости	Часто
	Атриовентрикулярная блокада	Нечасто
	Стенокардия	Нечасто
Со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Часто
	Тромбоцитопения	Редко
	Лейкопения	Очень редко
Со стороны сосудов	Выраженное снижение артериального давления	Очень часто
	Постуральная гипотензия	Часто
	Нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевание периферических сосудов, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты и синдром Рейно)	Часто
	Повышение артериального давления	Часто
Со стороны системы пищеварения	Тошнота	Часто
	Диарея	Часто
	Рвота	Часто
	Диспепсические расстройства	Часто
	Боль в животе	Часто
	Запор	Нечасто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко
Со стороны организма в целом и реакция в месте введения	Астения	Очень часто
	Отеки	Часто
	Болевой синдром	Часто
Изменение лабораторных показателей	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма- глобулинтрансферазы	Очень редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (аллергические реакции)	Очень редко
Со стороны обмена веществ и нарушения питания	Увеличение массы тела	Часто
	Гиперхолестеринемия	Часто
	Нарушение гликемического контроля (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом	Часто
Со стороны мочевыделительной системы	Почечная недостаточность и нарушение функции почек у пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек	Часто
	Нарушения мочеиспускания	Редко
Со стороны репродуктивной системы	Нарушение потенции	Нечасто

Описание отдельных нежелательных явлений

Частота возникновения нежелательных реакций не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальные состояния, головная боль и астения, как правило, протекают в легкой форме и чаще возникают в начале лечения. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период увеличения дозы возможны усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»).

Сердечная недостаточность являлась очень часто распространенным нежелательным явлением как у пациентов, получающих карведилол (15,4 %), так и у пациентов, получающих плацебо (14,5 %).

При терапии карведилолом обратимое ухудшение функции почек наблюдалось у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца, диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»).

Постмаркетинговые наблюдения

Перечисленные нежелательные явления были установлены в ходе постмаркетингового применения карведилола.

Со стороны обмена веществ: наличие у препарата бета-адреноблокирующих свойств не исключает возможность манифестации латентно протекающего сахарного диабета, декомпенсации уже имеющегося сахарного диабета или угнетения контринсулярной системы.

Со стороны кожных покровов: алопеция.

Серьезные кожные нежелательные реакции (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона) (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»).

Со стороны мочевыделительной системы: зарегистрированы редкие случаи недержания мочи у женщин, обратимые после отмены препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца; возможны нарушения дыхания, бронхоспазм, рвота, спутанность сознания и генерализованные судороги.

Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения указанных симптомов и признаков и осуществлять их купирование согласно общепринятой терапии, применяемой при передозировке бета-адреноблокаторов (например, атропин, ингибиторы фосфодиестеразы, такие как бета-симпатомиметики), а также согласно решению лечащего врача.

Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения карведилола и выведение препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживающей/дезинтоксикационной терапии зависит от степени тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации клинического состояния пациента. Гемодиализ не эффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

Поскольку карведилол является как субстратом, так и ингибитором гликопротеина Р, при его одновременном приеме с препаратами, транспортируемыми гликопротеином Р, биодоступность последних может увеличиваться. Кроме того, биодоступность карведилола может изменяться под действием индукторов или ингибиторов гликопротеина Р.

Дигоксин

В исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сердечной недостаточностью отмечалось увеличение экспозиции дигоксина на 20%. При этом более выраженный эффект наблюдался у мужчин. Таким образом, рекомендуется осуществлять контроль за концентрацией дигоксина в момент начала терапии, подбора дозы и отмены терапии карведилолом (см. раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»). При этом карведилол не оказывает влияния на фармакокинетику внутривенно вводимого дигоксина.

Циклоспорин

В двух исследованиях при назначении карведилола пациентам, перенесшим пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, отмечалось повышение концентрации циклоспорина. Оказалось, что карведилол увеличивает экспозицию циклоспорина при его приеме внутрь в среднем на 10-20%. Чтобы поддерживать концентрации циклоспорина в терапевтическом диапазоне, потребовалось уменьшение дозы циклоспорина в среднем на 10-20%. Механизм данного взаимодействия неизвестен, однако нельзя исключить ингибирование карведилолом активности гликопротеина Р в кишечнике. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концентрации циклоспорина рекомендуется тщательный мониторинг его концентрации после начала терапии карведилолом и, при необходимости, соответствующая коррекция суточной дозы циклоспорина. В случае внутривенного введения циклоспорина, какого-либо взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Влияние других препаратов на фармакокинетику карведилола

Ингибиторы и индукторы изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, приводя к увеличению или снижению концентраций R и S стереоизомеров карведилола в плазме крови. Некоторые примеры подобных взаимодействий, наблюдавшихся у пациентов или у здоровых добровольцев, перечислены ниже, тем не менее, данный список не является полным.

Рифампицин

В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев при одновременном введении рифампицина экспозиция карведилола снижалась приблизительно до 60%, наблюдался эффект снижения действия карведилола на показатели систолического артериального давления. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но скорее всего оно обусловлено индукцией гликопротеина Р рифампицином в кишечнике. Рекомендуется тщательное наблюдение за бета-адреноблокирующей активностью у пациентов, получающих карведилол в комбинации с рифампицином.

Амиодарон

Исследования in vitro с микросомами человеческой печени показали, что амиодарон и дезетиламиодарон ингибировали окисление R и S стереоизомера карведилола. По сравнению с пациентами, получающими карведилол в монотерапии, у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих карведилол одновременно с амиодароном, концентрация R и S стереоизомеров карведилола непосредственно перед приемом очередной дозы увеличивалась в 2,2 раза. Эффект S стереоизомера карведилола проявляется за счет дезетиламиодарона, метаболита амиодарона, который является сильным ингибитором изофермента CYP29C9. Рекомендуется мониторировать бета-адреноблокирующую активность у пациентов, получающих карведилол в комбинации с амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина (ингибитора изофермента CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола – к повышению среднего показателя AUC для R (+) на 77 % и к нестатистическому повышению среднего показателя AUC для S (-) на 35 % по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо. Однако, разницы в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось. Влияние однократно перорально вводимого пароксетина (сильный ингибитор изофермента CYP2D6) на фармакокинетику карведилола изучалось у 12 здоровых добровольцев. Несмотря на значительное уменьшение экспозиции R и S стереоизомеров карведилола, клинического значения оно не имело.

Фармакодинамическое взаимодействие

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь

Препараты с бета-адреноблокирующими свойствами могут усиливать гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Симптомы гипогликемии, особенно тахикардия, могут маскироваться или ослабевать. Пациентам, получающим инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно средства с бета-адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие содержание катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминооксидазы), должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии.

Дигоксин

Комбинированная терапия средств с бета-адреноблокирующими свойствами и дигоксина может приводить к дополнительному замедлению атриовентрикулярной проводимости.

Недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (НБМКК), амиодарон или другие антиаритмические средства

Одновременный прием с карведилолом может повысить риск нарушения атриовентрикулярной проводимости. При одновременном назначении карведилола и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко – с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами, назначение карведилола вместе с НБМКК типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Клонидин

Одновременное назначение клонидина с препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами может потенцировать антигипертензивный и брадикардитический эффект. Если планируется прекратить комбинированную терапию препаратом с бета-адреноблокирующими свойствами и клонидином, первым следует отменить бета-адреноблокатор, а через несколько дней можно отменить клонидин, постепенно уменьшая его дозу.

Гипотензивные средства

Как и другие препараты с бета-адреноблокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых гипотензивных средств (например, альфа-адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию в качестве нежелательной реакции.

Средства для общей анестезии

Следует проводить тщательное наблюдение за основными показателями жизнедеятельности организма при проведении общей анестезии в связи с возможностью синергичного отрицательного инотропного действия карведилола и средств для общей анестезии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Совместный прием НПВП и бета-адреноблокаторов может приводить к повышению АД и ухудшению контроля за АД.

Бронходилататоры (агонисты бета-адренорецепторов)

Поскольку некардиоселективные бета-адреноблокаторы препятствуют бронхолитирующему эффекту бронходилататоров, являющихся стимуляторами бета-адренорецепторов, необходим тщательный контроль за пациентами, получающими данные препараты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период подбора дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ может отмечаться нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности или задержка жидкости. При возникновении таких симптомов необходимо увеличить дозу диуретиков и не повышать дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда бывает необходимо уменьшить дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ или, в редких случаях, временно отменить препарат. Подобные эпизоды не препятствуют дальнейшему правильному подбору дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ.

Карведилол с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление AV проводимости).

Функция почек при хронической сердечной недостаточности

При назначении препарата КАРВЕДИЛОЛ пациентам с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью отмечалось обратимое ухудшение функции почек. Дозу препарата подбирают в зависимости от функционального состояния почек.

ХОБЛ

Пациентам с ХОБЛ (в том числе бронхоспастическим синдромом), не получающим пероральных или ингаляционных противоастматических средств, препарат КАРВЕДИЛОЛ назначают только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата КАРВЕДИЛОЛ в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиться одышка. В начале приема и при увеличении дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут увеличивать резистентность к инсулину и маскировать симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом применение препарата КАРВЕДИЛОЛ может сопровождаться нарушениями гликемического контроля. Однако многочисленные исследования показали, что бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (такие как карведилол), оказывают более благоприятный эффект на концентрацию глюкозы и липидный профиль.

Карведилол оказывает умеренный положительный эффект на чувствительность к инсулину, а также может облегчить некоторые проявления метаболического синдрома.

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при назначении препарата КАРВЕДИЛОЛ пациентам с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие бета-адреноблокаторы, препарат КАРВЕДИЛОЛ может уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза.

Общая анестезия и обширные хирургические вмешательства

Осторожность требуется у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов препарата КАРВЕДИЛОЛ и средств для общей анестезии.

Брадикардия

Карведилол может вызывать брадикардию, при урежении ЧСС менее 55 уд./мин. дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ следует снизить.

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата КАРВЕДИЛОЛ пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации, поскольку бета-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и степень тяжести реакций гиперчувствительности.

Тяжелые кожные реакции

В редких случаях карведилол может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ», подраздел «Постмаркетинговые наблюдения»). При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата КАРВЕДИЛОЛ прием препарата необходимо полностью прекратить.

Псориаз

Пациентам с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение псориаза при применении бета-адреноблокаторов препарата КАРВЕДИЛОЛ можно назначать только после тщательного анализа возможной пользы и риска.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Существует ряд важных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с другими препаратами (в том числе с дигоксином, циклоспорином, рифампицином, антиаритмическими препаратами и препаратами для общей анестезии) (см. раздел «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ», подраздел «Фармакодинамическое взаимодействие»).

Одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

У пациентов, одновременно принимающих БМКК типа верапамила или дилтиазема, а также другие антиаритмические средства, необходимо регулярно мониторировать ЭКГ и АД.

Как и в случае с другими препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами, назначение карведилола вместе с недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (НБМКК) типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Феохромоцитома

Пациентам с феохромоцитомой до начала применения любого бета-адреноблокатора необходимо назначить альфа-адреноблокатор. Хотя препарат КАРВЕДИЛОЛ обладает как бета-, так и альфа-адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких пациентов нет, поэтому его с осторожностью следует назначать пациентам с подозрением на феохромоцитому.

Стенокардия Принцметала

Неселективные бета-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта назначения карведилола этим пациентам нет. Хотя его альфа-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать препарат КАРВЕДИЛОЛ в таких случаях следует с осторожностью.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны помнить о возможности уменьшения количества слезной жидкости.

Синдром «отмены»

Лечение препаратом КАРВЕДИЛОЛ проводится длительно. Как и при лечении другими бета-адреноблокаторами, терапию препаратом КАРВЕДИЛОЛ не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с недельными интервалами. Это особенно важно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В случае необходимости проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии препаратом КАРВЕДИЛОЛ.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата КАРВЕДИЛОЛ с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Учитывая потенциально возможные побочные действия препарата КАРВЕДИЛОЛ, его следует назначать с осторожностью пациентам, работа которых требует быстрой психомоторной реакции, особенно в начале лечения, а также при одновременном приеме алкоголя (риск развития головокружения, астении).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ

ООО «ПРАНАФАРМ»
РФ, 443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81
e-mail: info@pranapharm.ru
www.pranapharm.ru
тел. (846) 334-52-32, 207-12-61; факс (846) 335-15-61, 207-41-62